

(C) WPI/Derwent

AN - 1982-31657E [25]

A - [001] 013 04- 070 231 239 240 244 245 252 255 256 52- 525 53& 55& 56&
62& 645 720

CPY - FREN

DC - A96 B05

DR - 1842-U 1858-U

FS - CPI

IC - A61K9/48 ; A61K31/12 ; A61K37/54

KS - 0231 1980 1985 1986 2007 2766 2837 2847 3199 3201 3202

MC - A11-B05 A12-V01 B04-B01B B04-B01C B04-B02C B04-B04A B04-C02 B12-M11

M1 - [02] M423 M431 M782 M903 V772 V780

- [03] M423 M431 M782 M903 V802 V814 V815

- [05] H4 H401 H481 H5 H521 H8 M280 M311 M312 M313 M321 M342 M383 M391
M423 M430 M781 M903 R031 R051 V0 V713- [06] H4 H401 H481 H7 H713 H721 M210 M212 M272 M281 M320 M423 M430 M510
M520 M530 M540 M781 M903 M910 R031 R051 V0 V743

- [07] M423 M430 M781 M903 R031 R051 V735 V751 V752

M2 - [01] G018 G100 H5 H542 H7 H721 H722 H723 H8 K0 L9 L951 M210 M211 M215

M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M272 M282 M320 M414 M431 M510 M520
M531 M540 M782 M903 R031 R051 V801

M6 - [04] M903 R023 R031 R051 R280 R308

PA - (FREN) FREUND SANGYO KK

PN - JP57042616 A 19820310 DW198216 011pp

PR - JP19800118135 19800827

XIC - A61K-009/48 ; A61K-031/12 ; A61K-037/54

AB - J57042616 Ubiquinone prepn. is claimed obtd. by dispersing or
dissolving ubiquinone in oil and encapsulating the soln. or
dispersion. Oral ubiquinone prepn. is claimed contg. the capsule and
digestive enzyme.- The prepn. has improved absorption properties, and shows high blood
concn. Enzymes improve absorption.- Oils used are fat-and-oil, lipid, wax, mineral oil, essential oil,
etc., and partic. rapeseed oil, cotton seed oil, soybean oil.Peppermint oil and spearmint oil are pref. since they have high
solubilities for ubiquinone. Encapsulation is conducted by charging
the soln. or dispersion in sheath capsule, soft capsule or seamless
mini capsule or microcapsule. The oral ubiquinone prepn. contg. the
capsule and enzyme, can be prepd. by coating the capsule contg.
ubiquinone, with enzyme, or by charging seamless mini capsule or
microcapsule together with powdered enzyme in hard capsule. Digestive
enzymes are e.g. pepsine, trypsin, amylase, lipase, etc.IW - UBIQUINONE PREPARATION IMPROVE ABSORB PROPERTIES DISPERSE DISSOLVE OIL
ENCAPSULATE OPTION INCORPORATE DIGEST ENZYMEIKW - UBIQUINONE PREPARATION IMPROVE ABSORB PROPERTIES DISPERSE DISSOLVE
OIL

ENCAPSULATE OPTION INCORPORATE DIGEST ENZYME

NC - 001

OPD - 1980-08-27

ORD - 1982-03-10

PAW - (FREN) FREUND SANGYO KK

TI - Ubiquinone prepn. with improved absorption properties - by dispersing
or dissolving in oil and encapsulating, opt. incorporating digestive
enzymes

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-42616

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 9/48
A 61 K 31/12
37/54

識別記号

庁内整理番号
7057-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)3月10日
発明の数 2
審査請求 未請求

(全 11 頁)

⑮ 吸収改善ユビキノン製剤

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

⑯ 特 願 昭55-118135

⑰ 出 願 昭55(1980)8月27日

⑱ 発 明 者 本山示
東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

⑲ 発 明 者 八隅晋恒
東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

⑳ 発 明 者 佐藤哲
東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

㉑ 出 願 人 フロイント産業株式会社
東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号

㉒ 代 理 人 弁理士 堀正雄

㉓ 発 明 者 梅田誠一

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 吸収改善ユビキノン製剤

2. 特許請求の範囲

- 1 ユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化してなる吸収改善ユビキノン製剤。
- 2 カプセルの粒径が3 μ 以下である特許請求の範囲第1項記載の吸収改善ユビキノン製剤。
- 3 ユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素剤とを各製剤単位に組み込みてなる吸収改善ユビキノン製剤。

3. 発明の詳細な説明

本第1及第2発明は吸収の改善された経口ユビキノン製剤に関する。更に詳しくは第1発明はユビキノンをアブラ類に分散せしめこれを粒径3 μ 以下のカプセルに充填してなる吸収の改善された経口ユビキノン製剤に関し、第2発明はユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する酵素剤とを各製剤単位に組み込みてなる吸収の改善された経口ユビキノ~~ン~~^キン製剤に関する。

上記のアブラ類とは油脂、脂質(リポイド)、蠟、鉱油、若しくは精油又はこれらの混合物を意味し全て水に不溶又は難溶の物質である。このアブラ類には多くの植物油(グリセライト)、植物精油、流動パラフィンの如く常温にて液状のものが含まれるが、又蠟、ラード、ヘット等の如く常温にて固体のものも含まれる。本発明の製造面及び該製剤中のユビキノンの消化管内における吸収の面から上記のアブラ類は常温で液状のものが好ましい。本発明者は常温で液状の

カルボンがユビキノンを特によく溶解することを見出した。

カルボンはシンゲイ科の植物より抽出されるスベアミント油及びペパーミント油中にL-カルボンとして存在し、又セリ科の植物より抽出されるキャラウエ油中にd-カルボンとして存在する。カルボンの化学式は $C_{10}H_{14}O$ 、淡黄色または無色の液体で、スベアミント油の様な匂いを有する。比重が0.960 (25/25℃)、沸点が230℃、引火点92℃、アルコール、エーテル、クロロホルムに溶ける。水に不溶である。カルボンが本第1及第2発明の分散媒として特に好ましいがその理由は、カルボンがユビキノンに対して大きな溶解度を有するからである。カルボンを含有するペパーミント油、スベアミント油等の精油もユビキノンをよく溶かすので好ましい分散媒である。

前述の「ユビキノンをアブラ類に分散せしめたもの」とはユビキノンをアブラ類に分子^状分散及び/又は微粒状に分散せしめたものを意味する。

配慮する必要がある。具体的にはユビキノンをアブラ類に分散せしめ、これをカプセル化したものの表面に酵素群をコーティングしてもよいし、又更にその表面をコーティングしても良い。又ユビキノンをアブラ類に分散せしめ、これをシームレスミニカプセルやマイクロカプセルとし、このカプセルと酵素群の粉末剤をハードゼラチンカプセル(鞘カプセル)に混合して充填して製造することも出来る。

なお前記の消化酵素とは、消化管中において食品を消化する機能を有する酵素であつて、ペプシン、トリプシン、アミラーゼ、リパーゼ等がその代表的なものである。消化酵素を含有する消化液は胃、膵、腸から分泌されるが最も強力なのは膵液である。一般に消化酵素はこれを製造する起原別に動物性酵素、植物性酵素、微生物性酵素に分類される。なお前記の消化酵素を含む酵素群の代表的な薬剤は動物性酵素のパンクレアチンであり、これは本第2発明の「消化酵素を含む酵素群」として最も好ましいもの

この分散に関して、ユビキノンの消化管内における吸収の面からは分子状に分散(即ち溶解)したものが好ましい。なお常温でアブラ類に対してユビキノンの分散が遅い場合には加温すると速かに溶解する。この場合温度が常温近低くなると溶解したユビキノンの一部が微粒状に析出することがあるがさしつかえない。

上記のカプセル化とは通常のカプセル、ソフトカプセル又はシームレスミニカプセルに充填することを意味する。その場合カプセルの材料にはゼラチンを主体としたもの、他水溶性高分子物質を主体としたものも使用出来る。又このカプセル化にはマイクロカプセル化も含まれる。

又上記の「各製剤単位に組み込み」の意味はカプセルと酵素群とを各製剤単位(製剤が錠剤であればその各錠剤が製剤単位であり、製剤がカプセル剤であればその各カプセルが製剤単位である。)中に併存することである。但しユビキノ自身と酵素群とを直接接触させない様に

である。パンクレアチンにはアミラーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ等の酵素が含まれる。

本第1及び第2発明の目的は、消化管内において特に吸収の良好な、バイオアベイラビリティの高い、血中濃度曲線下面積(AUC)の大きな、新規のユビキノンの製剤を提供するにある。

本第1発明の効果は後に説明する実施例で明らかな通り、内服した場合にAUCが大きく、ユビキノンのバイオアベイラビリティを著しく高める点にある。本第2発明の場合その効果は本第1発明の薬剤に消化酵素を含む酵素群を併存させることにより、その効果を一層確実に高める点にある。

本第1及び第2発明のこのような効果が如何なる理由にもとづいてもたらされるかは必ずしも明らかでないが、その理由を次に述べる様に考えることが出来る。

一般に水に難溶性の薬剤が消化管内等から体内に吸収される場合、結晶物質で多形のある場合融点の最も低い形のものゝ速かに吸収され、

又結晶状態のものより無定形 (amorphous) のものが吸収されやすいことは既知の事実である。又この場合薬剤の粒はこまかい程吸収が容易で理想的には分子分散しているのが最も好ましいと考えられている。

ユビキノンは水に不溶であるから、消化管内等からの吸収を良くする為には、上記の考え方にそつた製剤とするのが望ましい。本発明者等は既にこの考え方に従つて吸収の良好なユビデカレノン (ユビキノンの一種) 製剤を製造する方法につき 2~3 の発明をしている。これらの発明は既に本出願人から特願昭 54-75774、特願昭 55-70104 として出願されている。

一方、最近ユビキノンに関連して、2つの特許出願が開示されている。即ち、特開昭 52-136912 及び特開昭 52-136911 である。前者は、常温で固体のインブレノイド鎖を有する薬剤 (CoQ₁₀ はこれに属する) にその薬剤以上の融点を有する高級脂肪酸エステルを配合した薬剤に関し、薬剤の偏在化防止効果を目的

と散 (溶解) 及び/又は微粒状に分散する為と考えられる。実際にはユビキノンを分散したアブラ類が腸管内において胆汁や膵液等の作用により乳化され、コロイド状となり、ユビキノンの吸収を促進するものと考えられる。

なお従来から薬剤を油に溶解又は分散させると薬剤の吸収が助長されるという考えがあり、その様な製剤が市販されて来た。然しながらこの様な製剤は一部の薬剤にのみ適用されているに過ぎない。又最近公開された特開昭 54-98318 には「吸収困難な医薬の経腸的に高度に吸収可能な製剤及びその製法」なる名称の発明が開示されている。この発明は実質的にホルモン剤にのみ関するもので、長鎖脂肪酸の部分グリセリド中に溶解又は微結晶懸濁されていることを特徴とした製剤であつて、薬剤一般について長鎖脂肪酸の部分グリセリド中に分散させると高度に吸収可能な製剤が得られることを開示しているのではない。従つてユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化してなる吸

とするもので、薬剤の吸収改善とは関係がない。後者はユビデカレノンに特定量のヒドロキシプロピルセルローズ (HPC) を配合し常法の製剤手段によりつくられる固形製剤である。従つて、この発明はユビデカレノンの吸収と関係があるとしても、水中への微粒子分散性を良好にするもので本第 1 及び第 2 発明とは全く異なる発明である。

本発明者等は最近ユビキノンをアブラ類に分子状分散及び又は微粒状に分散せしめたものをカプセル化した製剤が経口投与後の AUC が著しく大きく上記の出願の発明と同等又はそれ以上にバイオアベイラビリティの高いものであることを見出し、且該カプセルの粒径を 3 μ 以下とすると、その効果が更に顕著に現れることを見出し本第 1 発明に到達した。

本第 1 発明の製剤が高いバイオアベイラビリティを示す理由は、ユビキノンをアブラ類と親和性が高い為ユビキノンをアブラ類と混和すると容易にアブラ類中にユビキノンを分子状分

散改善ユビキノンの製剤は、先行技術を基にして容易に発明し得るものではない。何故なら、なる程上記の如き公知の事実から示唆される点なきにしもあらずかも知れない。然しながら、無数にある薬剤中からユビキノンを選りその効果を確認することは容易でない。又その効果が顕著であるから少くとも本第 1 発明の特許性が否定されることはあり得ない。

更に本第 1 発明においてカプセルの粒径を 3 μ 以下にした場合本第 1 発明の効果が特に優れていることは誠に驚くべきことである。この事実は如何なる理論にもとづくのかその解明必ずしも容易ではない。然しながら次に述べる様比較的簡単に理解することが出来る。

即ち、アブラ類は一般に表面張力が大きく消化管内に最終的に乳化する為には機械的に細分化することが必要である。この為に経口投与された油は胃及び腸において胃又は腸による攪拌作用を受けて細分化される。然しながらこの攪拌作用は機械による攪拌に比してきはめて弱い。

その為、食用の油でもこれをやゝまとまつた脂そのまゝ経口投与すると、余り消化されずに糞中に排泄されることがしばしばみられる。従つて薬剤を分散したアブラ類を微小カプセルに充填した製剤を用いれば、予備的にアブラ類を微細したこととなり、胃及び腸における攪拌作用が弱くても、最終的な乳化に著しく貢献するものと考えられる。本発明者等は実際上粒径 3 mm 以下のカプセルを用いた場合特に効果があることを見出した。

なお同一量の油について、その粒子の径が小さくなるにつれ、その表面積が加速度的に増加し消化され易くなることから上記の推論は容易に理解される。

本第2発明の製剤では消化酵素を含む酵素群が併存する為アブラ類の乳化が更に促進される結果、第1発明以上に高いバイオアベイラビリティを示すものと考えられる。

ユビキノンはコエンザイム Q (Coenzyme Q, CoQ) とよばれ、ビタミン E 作用をもち、植物

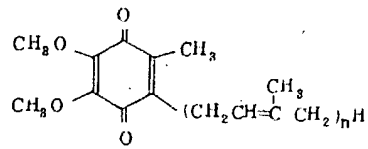
ケミファ)、ウデキノンカプセル(東菱薬品)他など多数あるが、いずれも粉末あるいは結晶のまゝ賦形剤に混合もしくは低沸点有機溶剤に溶解し、これを賦形剤に吸着せしめた製剤である。

次に本発明の製造法につきその概要を説明する。

ユビキノンをアブラ類例えば食用油に加えて攪拌し分散せしめる。アブラ類が例えばラードの如く常温で固体の場合には、加温して液状でユビキノンを加えて攪拌して分散する。次に、かようにして調製した分散系を常法のソフトカプセル法やマイクロカプセル法等によりカプセル化して本第1発明の製剤を製造する。

シームレスカプセルに充填するには、例えば第1図に示めすオランダ製のグローベックスマークIIカプセル被覆機(大阪市大淀区天神橋7-1-10 天六坂急ビル 株式会社ミコチュアルトレイディング振 GLOBEX INTERNATIONAL LIMITED 製)にかけ、被覆液としてゼラチン水

油脂、豆類、魚肉、卵などに存在する。CoQ として表現する場合は単位イソプレノイド鎖の個数 n をつけ CoQ_n とする。その化学構造式は次の通りである。



(但し $n = 1 \sim 10$)

CoQ_n は n 数の多いものは大抵橙黄色の結晶または粉末で、少ないものは橙黄色の液体である。水にほとんど不溶で無極性溶媒に溶ける。

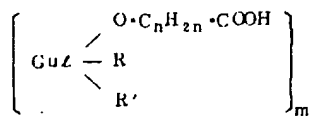
一般には CoQ_{10} (ユビデカレノン) が医薬品に用いられ、虚血性心疾患など狭心症の改善に有効な薬剤で、融点約 48℃ でベンゼン、クロロホルムにきわめて溶けにくく、水、メタノールには殆んど溶けない。普通硬カプセル剤、錠剤、顆粒剤として経口投与される。市販品としては、ノイキノンカプセル錠(商品名:エーザイ)、イノキテンカプセル顆粒(商品名:日本

溶液を使用する。充填の操作を第1図によつて説明すると、先づ上記のグローベックスカプセル被覆機に上記の分散系(ユビデカレノンをアブラ類に分散した液)を加熱したゼラチンの水溶液を仕込み、脈動ポンプ(4)とメ切り弁(5)をシンクロナイズ(synchronize)して、分散液を内包した球状ゼラチンカプセルを冷却油(5)中に落す。該カプセルの殻を構成するゼラチンは冷却されて固化する。カプセルは循環する油と共に篩(8)の上に運搬され、この篩で油が分離された後カプセル受器(9)に集る。なお分散系の分散媒がヘントラードの如き固体の場合は分散系を加温して液状として上記と同じ処理をする。

なお上記の如くカプセル化する場合カプセルの素材としてはゼラチン以外の高分子物質を使用することも出来る。例えばヒドロキシプロピルメチルセルローズ、プルラン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルローズ、ポリビニールアルコール、ポリビニールピロリドン及びカゼイン、セルローズアセテートフタレート、エチ

ルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズフタレート、オイドラジツトE（西独ロームファーマ社製）、MPP（田辺製薬製）、AEA（三共製）等の医薬品のコーティング被覆剤が利用出来る。

上記の如く製造された本発明の薬剤をそのまゝ経口投与してその効力を発揮させることも出来るが、更に消化酵素を含む酵素群をコーティングしその外面を腸溶コーティングしてその効力を更に高めることが出来る。腸溶性コーティングに使用する腸溶性物質としては一般の腸溶性物質、即ち、多酸基高分子物質が挙げられる。特に多酸基セルローズ誘導体が適している。例えば、ハイドロオキシプロピルメチルセルローズフタレート（HPMCP）、セルローズアセテートフタレート（CAP）及び一般式



メタアクリル酸共重合体（MPM-05）等のビニル鎖で重合した遊離カルボキシ基を有する多酸基性高分子物質が用いられる。

本第2発明の薬剤を製造するには、例えば上記第1発明と同様にコヒデキノン^{*}をアブラ類に分散した分散系をカプセル化したカプセルの表面に前記した如く消化酵素を含む酵素群をコーティングするか又は該カプセルをリバーゼを含む酵素群と共に他のカプセルに充填して製剤する。上記の消化酵素を含む酵素群には、前述の通りパンクレアチンが好適である。

本第1及び第2発明に使用するアブラ類については既に述べたが、更に具体的に例示すると次の通りである。

植物油脂としてはゴマ油、菜種油、綿実油、大豆油、ツバキ油、オリーブ油、ヤシ油、パーム油、植物精油としては、キヤラウエ油、ケイ皮油、シンナモン油、スベアミント油、ペパーミント油、シソ油、ユーカリ油。動物油脂としては魚油、牛脂、豚脂、羊脂。脂質（リポイド）

（式中GuLはC₆H₇O₂なるセルローズの無水グルコース単位骨格を示し、nは1～5の整数、R、R'は同じでも異なつてもよくエーテル基、エステル基又は-OH基を示す）で表わされるカルボキシアルキルセルローズ誘導体等である。

上記のエーテル基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ハイドロプロポキシ基等の如くグルコース単位骨格とエーテル結合する基を意味する。又エステル基とはホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基等の如くグルコース単位骨格とエステル結合する基を意味する。従つて上記の一般式で表わされるカルボキシアルキルセルローズ誘導体には、カルボキシエチルセルローズアセテート、カルボキシエチルヒドロキシプロピルセルローズアセテート、カルボキシメチルエチルセルローズ、カルボキシブチルエチルセルローズ、カルボキシプロピルメチルセルローズ等が含まれる。

この他腸溶性物質としては、オイドラジツト（Eudragit）L又はS、メチルアグリレート・

としては中性脂肪、リン脂質、糖脂質、ロウ、ステロイド、カロチノイド、テルペン類である。既に述べた通りこれらアブラ類の中でカルボンはユビキノンを特に良く溶解し、常温で同重量溶解する性質があるので特に好ましいアブラ類である。又カルボンを含有するペパーミント油及びスベアミント油等の精油もユビキノンを良く溶解するので本発明に好ましいアブラ類である。更にホホバ油もユビキノンを良く溶解するので好適なアブラ類である。

次に実施例次にその実施例についての試験結果等を説明し本第1及び第2発明とその効果を具体的に明らかにする。

実施例 1

CoQ₁₀ (ユビデカレノシ) 粉末 10 g を精製大豆油 150 g と α -カルボン 100 g の混合液に溶解した。別にゼラチン 100 g、アラビアゴム末 35 g を精製水に加熱しながら徐々に溶解しゼラチン溶液を調製した。以上 2 種類の液を第 1 図に示すグローベックス・マーク II カプセル被覆機に仕込み同機によつて粒径 1 mm のシームレスミニカプセルを得た。このカプセル中の CoQ₁₀ の含量は 5 重量% であった。

実施例 2

実施例 1 で製造した CoQ₁₀ を含んだ粒径 1 mm の球状カプセルを核 (芯物質) として遠心流動型コーティング造粒装置 (フロイント産業株式会社製) を用いてバンクレアチンを仕込量に対して 30 重量% 表面に被覆した後、更にその上に腸溶性コーティングを行なった。この際の腸溶性コーティング液の処方 はカルボキシメチルエチルセルロース (CMEC) 8 部、トリアセチン 0.8 部、塩化メチレン 45.2 部、エタノール 46 部 (部は

溶液 92 部に溶解させたものを調製した (処方 2)。

上記処方 1 と処方 2 の液を 95 対 5 の割合 (容積比) で混合したものをカプセル用基剤として平板法に従つて約 0.6 mm のゼラチンシートを製造した。このシートの凹みの中に先に調製した CoQ₁₀ の溶液 25.0 g を注ぎ入れ、この上に別のゼラチンシートをのせわくをかけ、圧搾機にかけて径約 8 mm の軟カプセルを製造した。この 1 カプセル中には CoQ₁₀ が約 10 mg 含まれていた。

実施例 5

CoQ₁₀ 粉末 10 g を α -カルボン 100 g、精製大豆油 150 g の混合液に溶解した。この溶液と実施例 1 に使用したものと同一ゼラチン水溶液を約 40℃ に保ちつつ、グローベックス・マーク II カプセル被覆機にかけ、粒径 2.8 mm の球状シームレスミニカプセルを製造した。この製剤には CoQ₁₀ が 5 重量% 含まれていた。

以上の実施例の効力を判定する為に、これら

重量部を意味する。以下の記載においても同様。) で、仕込量に対して CMEC を約 20 重量% とした。得られた製剤は局方崩壊試験法、腸溶性製剤に適合し、かつ経時的变化の少ないものであった。この製剤の CoQ₁₀ の含量は 2.5 重量% であった。

実施例 3

実施例 1 で製造した CoQ₁₀ を含んだ球状カプセルに、別に遠心流動型コーティング造粒装置 (フロイント産業株式会社製) を用いて約 1 mm の粒径に造粒したバンクレアチン球型顆粒を混合し、硬カプセルに 200 mg 充填した。この製剤 1 カプセル中には CoQ₁₀ が約 5 mg 含まれていた。

実施例 4

CoQ₁₀ 粉末 10 g を精製大豆油 150 g と α -カルボン 100 g の混合液に溶解した。別にゼラチン 45 部、グリセリン 5 部、精製水 50 部を加温しながら溶解した (処方 1)。更にメチルアクリレート・メタアクリル酸共重合体 (MPM-05) 8 部を 3 重量% 炭酸ナトリウム水

の実施例を使用してビーグル犬に CoQ₁₀ として 100 mg/Kg/日 で 5 日間連続経口投与し、最終投与後の血中濃度を経時的に測定した。対照には対照 1 として CoQ₁₀ 原末を用いた。又対照 2 として特開昭 52-136911 の実施例 5 に記載された方法に従い、CoQ₁₀ 3 g とヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 3 g をエタノール 30 ml に溶解し、これを乳糖 94 g に吸着させ、次いで 20 メッシュのスクリーンで造粒し 50℃ で 3 時間乾燥したものを使用した。結果を次の第 1 表及び第 2 図に示した。

第 1 表

最終投与後の経過時間 (hr)

に対する CoQ_{10} の血中濃度

(μg/ml)

経過時間	0	2	4	6	8	12	24
実施例 1	0.964	1.982	3.899	3.521	2.912	2.625	1.918
実施例 2	0.811	2.541	4.695	4.502	4.201	3.917	3.042
実施例 3	0.971	2.802	4.561	4.290	4.111	3.853	2.984
実施例 4	0.955	1.592	3.202	3.091	2.176	1.502	1.031
実施例 5	0.969	1.804	3.651	3.401	2.633	2.409	1.657
対 照 1	0.305	0.494	0.471	0.435	0.419	0.475	0.291
対 照 2	0.998	1.126	2.156	2.090	0.881	0.750	0.800

実施例 6

CoQ_{10} 粉末 10g を精製綿実油 200g と精製
 ケイ皮油 50g に溶解した。この溶液及び実施
 例 1 に使用したものと同じゼラチン水溶液を約
 40℃に保ちつつ、グローベックス・マークⅡ
 カプセル被覆機にかけ、粒径 2.0mm の球状シ
 ムレスミニカプセルを製造した。このカプセル
 には CoQ_{10} が約 5 重量%含まれていた。

と実施例 4 においても約 1.4 倍の差が認められ
 た。実施例 1 と実施例 5 の間には AUC に有意差
 は認められない。

実施例群の 1、4 及び 5 は同一処方を用いた、
 異なる粒径の製剤についての CoQ_{10} の吸収試験で
 ある。従つてこれらの間の有意な差はカプセル
 の粒径及び同一体積における表面積の差が吸収
 の良否に関与したものと考えられる。

従来よりのソフトカプセルの製法である平板
 法やロータリー法では、型の出来る実用範囲よ
 り、通常 7～8mm 位の粒径のものが多く、従つ
 て製品も殆んどがこの大きさのものであつた。
 実施例に明記した通り、滴下法であるシームレ
 スカプセル法や近年発達して来たマイクロカプ
 セル法を利用する事により粒径 3mm 以下のカプ
 セルも容易につくることが出来る。

次に、実施例の 1 及び 2、3 においてその血
 中濃度曲線から明らかな様に有意な差が認めら
 れる。また AUC においても実施例 1 と実施例 2
 で第 2 表に示す様に約 1.4 倍の差が認められる。

実施例 7

CoQ_{10} 粉末 10g を精製ホホバ油 100g と
 精製ゴマ油 150g に溶解した。この溶液及び
 実施例 1 に使用したものと同じゼラチン水溶液
 を約 40℃に保ちつつ、グローベックス・マ
 ークⅡカプセル被覆機にかけ、粒径 1.5mm の球状
 シームレスミニカプセルを製造した。このカプ
 セルには CoQ_{10} が約 5 重量%含まれていた。更
 にこの CoQ_{10} を含む球状シームレスカプセルに
 実施例 3 で製造したパンクレアチン顆粒を混合
 し、硬カプセルにその 200mg を充填した。こ
 の 1 カプセル中には CoQ_{10} は約 5mg 含まれてい
 た。

第 2 図の血中濃度曲線から明らかな通り本発
 明の実施例群が対照より AUC (血中濃度曲線下
 面積) が大なることが認められる。また、実施
 例群の中においても、後に示す第 2 表に示す
 AUC で、粒径の異なる実施例 1 (粒径 1mm) と
 実施例 4 (粒径約 8mm) において約 1.5 倍の差
 が認められた。また、実施例 5 (粒径 2.8mm)

実施例 1 と実施例 2 との有意差は酵素群の添
 加の有無によりもたらされるものであり、これ
 は酵素群が腸管内において CoQ_{10} の吸収を促進
 する作用がある結果と考えられる。

第 2 表

血中濃度曲線下面積

AUC

実施例 1	122.2
実施例 2	173.4
実施例 3	171.7
実施例 4	82.8
実施例 5	113.2
対 照 1	19.5
対 照 2	49.8

4. 図面の簡単な説明

第 1 図はグローベックス・マークⅡカプセル被
 覆機を使用しシームレスミニカプセルを製造す
 る説明図である。

1…充填物(液体)

2…ゼラチン溶液

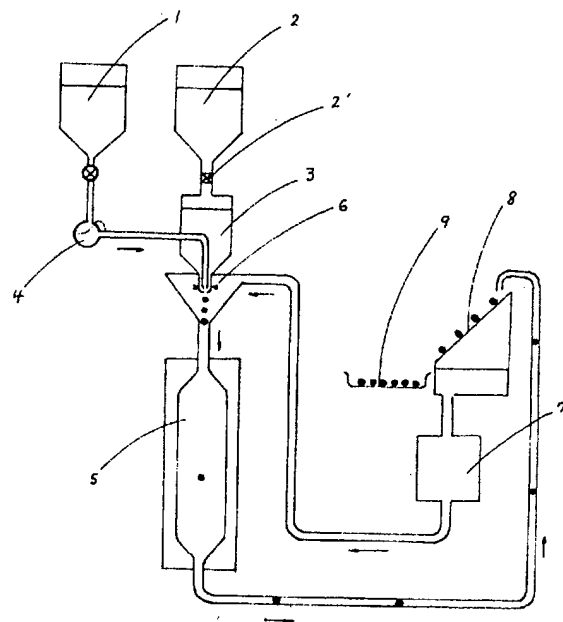
2'…自動調節弁

第 1 図

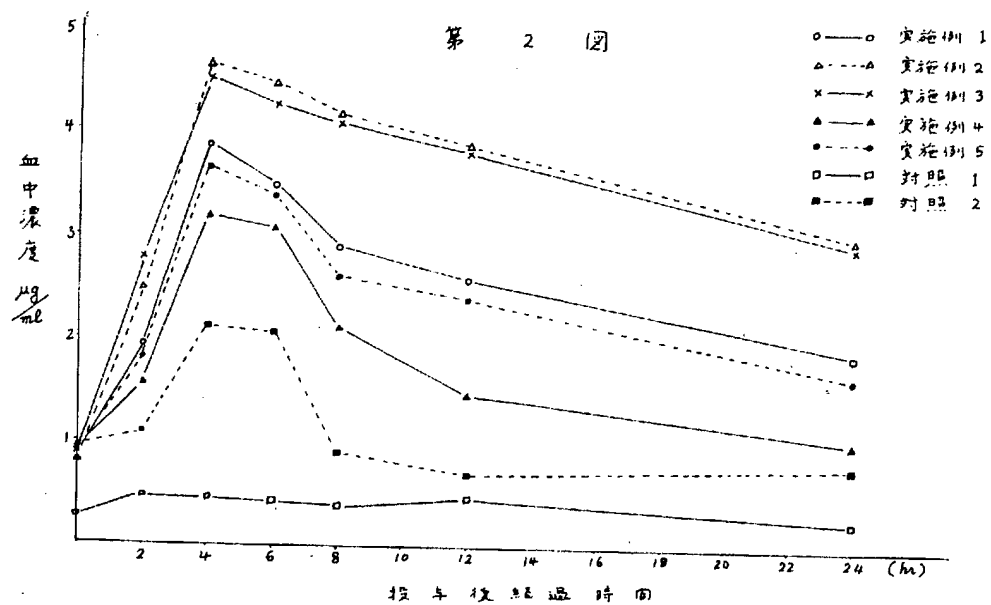
- 3...セラチン溶液 4...脈動ポンプ
5...冷却油 6...ノ切弁
7...冷却装置、伊過器及びポンプ
8...篩 9...カプセル受器

第2図は実施例1～5及び対照1～2をビーグル犬に投与したあとのCoQ₁₀の血中濃度の経過を示すグラフである。

代理人 弁理士 堀 正 雄



第 2 図



特開昭57-12616(9)

手続補正書(自発)

第1頁の続き

⑦発明者 須藤恵美子
東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内
⑧発明者 辻野拓一
東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

昭和56年1月15日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示
昭和55年特許願第118135号
2. 発明の名称
吸収改善ユビキノン製剤
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
東京都新宿区高田馬場2-14-2
フロイント産業株式会社
4. 代理人 〒164
東京都中野区中央5-9-11
(7353) 井理士 堀 正 雄
電話 03-381-0496
5. 補正の対象
明細書の「発明の詳細な説明」

手続補正書(自発)

6. 補正の内容

昭和56年4月30日

(1) 明細書第2頁4~5行目の「粒径3mm以下
の」を削除する。

特許庁長官 殿

(2) 同第18頁9行目の「更にホホバ油も」を
「更にスクアレノ、スクアラン及びホホバ油も」
と補正する。

(3) 同第21頁7行目の「250g」を「250mg」
と補正する。

1. 事件の表示
昭和55年特許願第118135号
2. 発明の名称 吸収改善ユビキノン製剤
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
東京都新宿区高田馬場2-14-2
フロイント産業株式会社
4. 代理人 〒164
東京都中野区中央5-9-11
(7353) 井理士 堀 正 雄
電話 03-381-0496
5. 補正の対象
明細書及び図面

6. 補正の内容

「特許請求の範囲」を別紙の通り補正する。

「発明の詳細な説明」については次の通り補正する。

(1) 明細書第2頁4～5行目の

「これをカプセルに充填して…」を

「これを粒径3mm以下のカプセルに充填して…」と補正する（註：この補正は昭和56年

1月15日付の同じ個所の補正を出願時の姿に戻すものである）。

(2) 明細書第6頁5～6行目の

「血中濃度曲線下面積（AUC）の大きな、新規の…」を

「血中濃度曲線下面積（AUC）の大きな且リンパ管吸収のよい、新規の…」と補正する。

(3) 明細書第7頁5行目の

「と考えられている。」を

「と考えられている。なお、リンパ管への吸収は消化管より移行して行われると言われている。薬剤がリンパ管に移行すると、血中に移行した

「実施例6」と補正する。

02 明細書第24頁19行目の「実施例4」を「比較例1」と補正する。

03 明細書第24頁20行目の「実施例5」を「実施例4」と補正する。

04 明細書第25頁1行目の「実施例4」を「比較例1」と補正する。又同2行目の「実施例5」を「実施例4」と補正する。

05 明細書第25頁4行目の

「実施例群の1, 4 及び5は…」を

「実施例の1, 4 及び比較例1は…」と補正する。

06 明細書第26頁の第2表における左欄の

「実施例4」を「比較例1」と補正する。

07 同じく第2表における左欄の

「実施例5」を「実施例4」と補正する。

ものと異なり、門脈を経由して肝臓に送られることがないので肝臓で代謝を受けることがなく有利である。」と補正する。

(4) 明細書第10頁10行目の

「場合本第1発明の」を削除する。

(5) 明細書第13頁12～13行目の

「常法のソフトカプセル法や」を

「次に述べるシームレスカプセル法や通常の」と補正する。

(6) 明細書第20頁14行目の「実施例4」を

「比較例1」と補正する。

(7) 明細書第21頁12行目の「実施例5」を

「実施例4」と補正する。

(8) 明細書第23頁の第1表の最左欄の

「実施例4」を「比較例1」と補正する。

(9) 同じ第1表最左欄の「実施例5」を

「実施例4」と補正する。

08 明細書第23頁の下から8行目の

「実施例6」を「実施例5」と補正する。

09 明細書第24頁1行目の「実施例7」を

「図面の簡単な説明」について次の通り補正する。

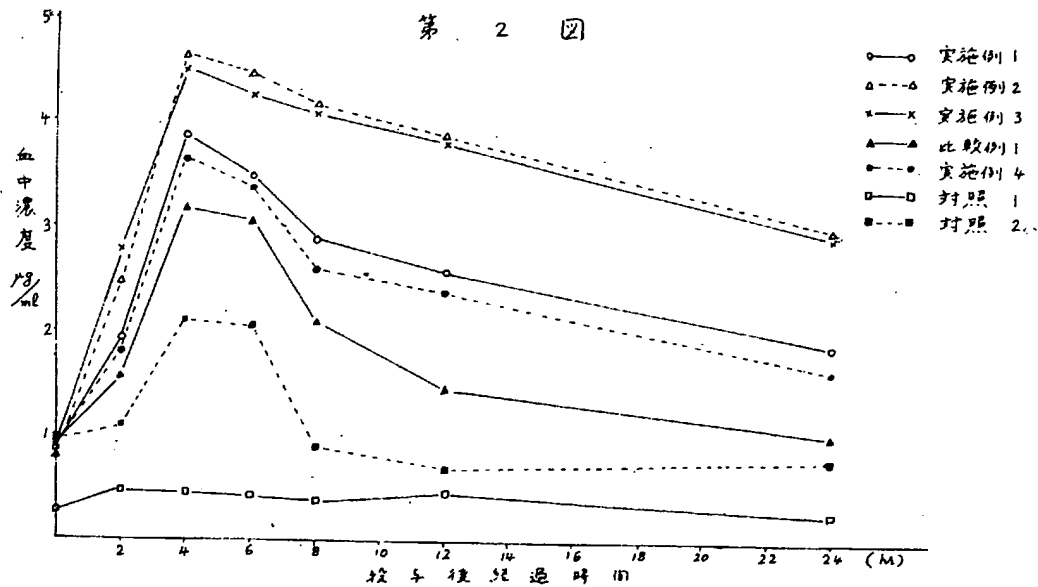
明細書第27頁5行目の「実施例1～5及び」を「実施例1～4、比較例1及び」と補正する。

図面については第2図を別紙の図面の通り補正する。

特許請求の範囲

1 ユビキノンをアブラ類に分散せしめこれを粒径3 μ m以下にカプセル化してなる吸収改善ユビキノン製剤。

2 ユビキノンをアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する養料液とを各製剤単位に組込みてなる吸収改善ユビキノン製剤



THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)